

氏 名	佐田 渚
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位記授与番号	博甲第 5221 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	てんかん制御を可能とする代謝酵素の同定
論 文 審 査 委 員	教 授 上原 孝 (主査) 准教授 表 弘志 准教授 上田 真史 准教授 北村 佳久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

てんかんは、脳神経の過剰興奮で特徴づけられる神経疾患である。現在、てんかん治療薬の標的は「電気制御分子」であるが、それらはてんかん患者の約 30% に有効ではない。そこで本研究では、この難治性てんかんに対して有効な治療法である「ケトン食療法」に着目し、その抗てんかんメカニズムの解明、及びケトン食療法のメカニズムに基づく抗てんかん薬開発の基盤構築も行った。具体的には、ケトン食による抗てんかん作用を担う「代謝経路」及び「代謝酵素」を同定し、その同定した代謝酵素を阻害することで、実際にてんかんマウスのてんかん発作が抑制できるかを検討し、更にはその代謝酵素を阻害する化合物を探索した。その結果、ケトン食様の代謝物変化は、「乳酸経路」を介し、神経抑制を引き起こすことを見出した。更に、その乳酸経路上にある代謝酵素「乳酸脱水素酵素」の阻害により、神経抑制が引き起こされることも明らかにした。また、てんかんマウスの「乳酸脱水素酵素」を阻害することで、てんかん発作が抑制されることも明らかにした。最後に、既存のてんかん治療薬「stiripentol」が乳酸脱水素酵素の阻害作用を有していることを見出し、更に乳酸脱水素酵素阻害作用を持ち、抗てんかん作用も有する stiripentol アナログを同定した。本研究の成果は、「乳酸脱水素酵素」を標的分子とし、「stiripentol」の化学構造を改変することで、難治性てんかんにも有効な新コンセプトのてんかん治療薬が開発可能であることを示している。

論文審査結果の要旨

申請者が提出した博士論文に対して、学位審査委員会を開催し、4名の審査委員からコメントが寄せられた。特に、得られた研究成果に対する背景・説明やディスカッションが不足している点が指摘された。これに対して、申請者は改訂した論文の中で、コメントにそって適宜修正を行い、それらは適正であることが審査会で認められた。したがって、予備審査におけるプレゼンテーションと質疑応答、ならびに博士論文においても、申請者の研究成果は新規性に富み、てんかんの発症機構ばかりでなく、今後の治療戦略においても重要な知見を示したことは明白であり、高く評価出来ると判断した。以上により、最終的に審査は合とした。